

AVANCES EN CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y BASES MOLECULARES

Criterios diagnósticos y fundamentos moleculares del pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas

Guiomar Pérez De Nanclares Leal

Grupo de Investigación de Enfermedades Raras, Laboratorio de (Epi)Genética Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba, OSI Araba-Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz, Araba

Tras casi 80 años desde que Albright y colaboradores introdujeran por primera vez el concepto de resistencia en el órgano diana a la acción de una hormona¹, más de 35 expertos se reunieron a mediados del 2018 para establecer las bases de un primer consenso internacional para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas².

Como todo en ciencia, este primer consenso es el fruto del esfuerzo de muchos investigadores a lo largo de esos años. No en vano, se han dado muchos pasos desde que en 1942 Fuller Albright y sus compañeros describieran el pseudohipoparatiroidismo (PHP) como la presencia de hipocalcemia e hiperfosfatemia asociada a valores elevados de PTH, sin alteración en la función renal¹. En los comienzos, las aportaciones estaban relacionadas con aspectos clínicos, consiguiendo identificar las características fenotípicas de estos pacientes, así como las alteraciones tanto neurocognitivas como endocrinológicas que pueden presentarse en los distintos subtipos de PHP (es decir, PHP1A, PHP1B, PPHP, POH).

En la actualidad, el término pseudohipoparatiroidismo (OMIM #103580 para PHP tipo 1A (PHP1A), #603233 para PHP1B y #612462 para PHP1C) describe un grupo de enfermedades caracterizado por la presencia de hipocalcemia e hiperfosfatemia como consecuencia de la resistencia en los órganos diana a la PTH y, en algunos casos, resistencia a otras hormonas como TSH, gonadotropinas, GHRH y calcitonina³. Los pacientes con PHP1A y PHP 1C suelen presentar un fenotipo característico denominado osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO del inglés *Albright's Hereditary Osteodystrophy*), caracterizado por un cierre prematuro de las placas de crecimiento, huesos cortos, talla baja y osificaciones ectópicas. Si este fenotipo está presente en ausencia de resistencia hormonal, en función de la extensión y profundi-

dad de las osificaciones ectópicas, estaremos ante un caso de pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP; OMIM #612463)⁴, heteroplasia ósea progresiva (POH, del inglés *progressive osseous heteroplasia*; OMIM #166350)⁵ u osteoma cutis⁶ (Tabla 1). En la literatura más reciente, se han ido describiendo otros rasgos frecuentes en estas enfermedades como pueden ser el retraso del crecimiento intrauterino⁷, la obesidad de diagnóstico temprano⁸, y la discapacidad intelectual con afectación principalmente de las habilidades verbales⁹.

No fue hasta 1990 cuando se describieron las primeras alteraciones genéticas en el gen *GNAS* (codificante de la subunidad alfa de la proteína G) como causales de PHP1A/1C y PPHP/POH^{10,11}, que identificaron también el fenómeno de impronta como responsable de la variabilidad clínica intrafamiliar en función del sexo del progenitor transmisor de dicha variante genética. Y diez años más tarde, Liu y colaboradores daban con el mecanismo causante del PHP1B, las alteraciones en el patrón de metilación del locus *GNAS*¹².

El avance experimentado en el campo de las técnicas moleculares ha permitido la identificación de la causa genética en una serie de enfermedades con características clínicas similares al PHP, como es el caso de la acrodisostosis (OMIM #101800), que, si bien se caracteriza también por la presencia de braquidactilia y, en algunas ocasiones, resistencia a la PTH, cursa con unas características propias como un dimorfismo facial más extenso, hipoplasia nasal y, en ocasiones, un grave retraso en el desarrollo^{13,14}. De hecho, fue posible constatar que todas estas enfermedades estaban causadas por alteraciones en genes de una misma vía de señalización, la de receptores mediados por proteína *G α* (Figura 1), lo que ha permitido que, tras el análisis molecular de esta vía, seamos capaces de identificar alteraciones epigenéticas o genéticas, tanto

Tabla 1. Resumen de las principales características bioquímicas y genéticas asociadas a los distintos subtipos de PHP.

TIPO	PTH sérica	AHO	Calcemia	Fosfatemia	Actividad Gs α	Resistencia Hormonal	Alteración molecular GNAS
PHP1A	Elevada	Presente	Bajo	Elevado	Disminuida	PTH/TSH/ Gn/GHRH*	Variante genética, alelo materno
PHP1B	Elevada	Leve	Bajo	Elevado	Normal / Disminuida	PTH/TSH	Alteración epigenética, patrones de metilación
PHP1C	Elevada	Presente	Bajo	Elevado	Normal [†]	PTH/TSH/ Gn/GHRH*	Variante genética, alelo materno
PPHP/POH	Normal	Presente	Normal	Normal	Disminuida	No*	Variante genética, alelo paterno

Gn: gonadotrofinas; *: en ocasiones se han descrito pacientes que no cumplen con la generalidad mencionada en la tabla; †: pudiera tratarse de una limitación intrínseca de la técnica empleada para la determinación de la actividad.

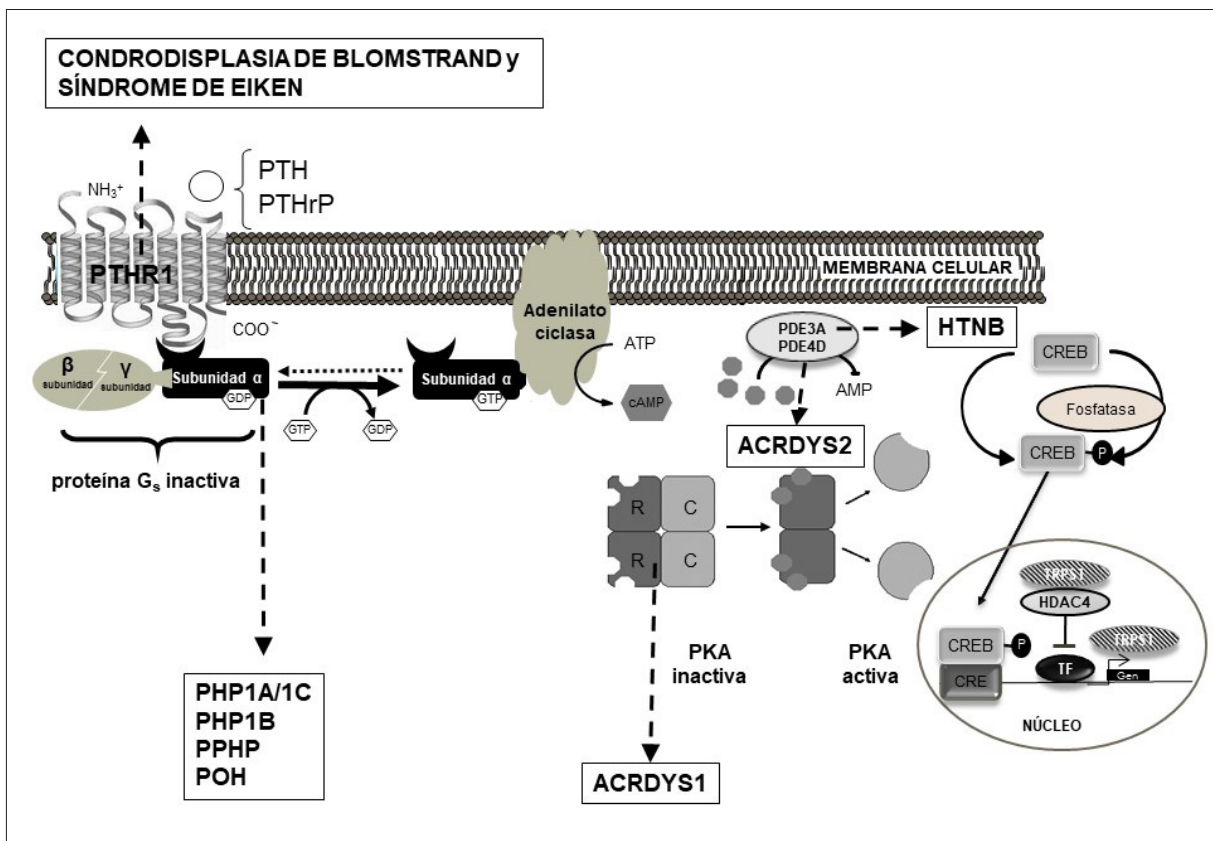


Figura 1. Representación de la cascada de señalización de PTH/PTHrP a través de su receptor PTHR1 acoplado a la proteína Gs. Se muestran las proteínas más relevantes, cuyos defectos moleculares son responsables de los distintos tipos de PHP y sus enfermedades relacionadas. ACRDYS: acrodysostosis, PKA: proteinquinasa A, HTNB: Síndrome de hipertensión y braquidactilia.

de novo como heredadas de forma autosómica dominante en el locus GNAS^{3,15,16}, PRKAR1A¹⁴, PDE4D^{13,17} o PDE3A¹⁸ en cerca del 80-90% de pacientes con PHP o enfermedades relacionadas.

Y así, en mayo de 2018, tras dos encuentros previos de preparación, una revisión de más de 800 artículos publicados entre 1990 y 2016 seleccionados en base a palabras clave que recogieran los aspectos clínicos

y moleculares de estas patologas, y mediante la aplicacin de una metodologa tipo Delphi¹⁹ adaptada para enfermedades raras, se elabor el primer consenso internacional en el que se votaron y aprobaron con diferentes niveles de evidencia 14 recomendaciones sobre diagnstico clnico, 11 sobre diagnstico molecular y 39 sobre seguimiento y tratamiento².

Referencias Bibliogrficas

- Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudohypoparathyroidism - an example of «Seabright-Bantam syndrome». *Endocrinology*. 1942;30:922-32.
- Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:476-500.
- Mantovani G, Spada A, Elli FM. Pseudohypoparathyroidism and Gs α -cAMP-linked disorders: current view and open issues. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:347-56.
- Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudopseudohypoparathyroidism. *Trans Assoc Am Physicians*. 1952;65:337-50.
- Pignolo RJ, Ramaswamy G, Fong JT, Shore EM, Kaplan FS. Progressive osseous heteroplasia: diagnosis, treatment, and prognosis. *Appl Clin Genet*. 2015;8:37-48.
- Adegbite NS, Xu M, Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ. Diagnostic and mutational spectrum of progressive osseous heteroplasia (POH) and other forms of GNAS-based heterotopic ossification. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:1788-96.
- Hanna P, Grybek V, Perez de Nanclares G, Tran LC, de Sanctis L, Elli F, et al. Genetic and Epigenetic Defects at the GNAS Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity. *J Bone Miner Res*. 2018;33:1480-8.
- Grutters-Kieslich A, Reyes M, Sharma A, Demirci C, DeClue TJ, Lankes E, et al. Early-Onset Obesity: Unrecognized First Evidence for GNAS Mutations and Methylation Changes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:2670-7.
- Miyakawa Y, Takasawa K, Matsubara Y, Ihara K, Ohtsu Y, Kamasaki H, et al. Language delay and developmental catch-up would be a clinical feature of pseudohypoparathyroidism type 1A during childhood. *Endocr J*. 2019;66(3):215-221. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0326>.
- Patten JL, Johns DR, Valle D, Eil C, Gruppuso PA, Steele G, et al. Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. *N Engl J Med*. 1990;322:1412-9.
- Weinstein LS, Gejman PV, Friedman E, Kadowaki T, Collins RM, Gershon ES, et al. Mutations of the Gs alpha-subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:8287-90.
- Liu J, Litman D, Rosenberg MJ, Yu S, Biesecker LG, Weinstein LS. A GNAS1 imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type IB. *J Clin Invest*. 2000;106:1167-74.
- Michot C, Le Goff C, Goldenberg A, Abhyankar A, Klein C, Kinning E, et al. Exome sequencing identifies PDE4D mutations as another cause of acrodysostosis. *Am J Hum Genet*. 2012;90:740-5.
- Linglart A, Menguy C, Couvineau A, Auzan C, Guenes Y, Cancel M, et al. Recurrent PRKAR1A mutation in acrodysostosis with hormone resistance. *N Engl J Med*. 2011;364:2218-26.
- Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3020-30.
- Turan S, Bastepe M. GNAS Spectrum of Disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13:146-58.
- Lee H, Graham Jr. JM, Rimoin DL, Lachman RS, Krejci P, Tompson SW, et al. Exome Sequencing Identifies PDE4D Mutations in Acrodysostosis. *The American Journal of Human Genetics*. 2012;90:746-51.
- Boda H, Uchida H, Takaiso N, Ouchi Y, Fujita N, Kuno A, et al. A PDE3A mutation in familial hypertension and brachydactyly syndrome. *J Hum Genet*. 2016;61:701-3.
- de Villiers MR, de Villiers PJT, Kent AP. The Delphi technique in health sciences education research. *Med Teach*. 2005;27:639-43.